

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANTÔNIO CARLOS GABRIEL DA SILVA
CRISTIANE ALVARO DE MORAIS VASCONCELOS
LUANA MARIA BARROS DE SÁ

**A ATENÇÃO FARMACÊUTICA FRENTE AOS
FÁRMACOS INIBIDORES DA COLINESTERASE NO
TRATAMENTO A PACIENTES COM ALZHEIMER**

RECIFE/2022

**ANTÔNIO CARLOS GABRIEL DA SILVA
CRISTIANE ALVARO DE MORAIS VASCONCELOS
LUANA MARIA BARROS DE SÁ**

**A ATENÇÃO FARMACÊUTICA FRENTE AOS FÁRMACOS
INIBIDORES DA COLINESTERASE NO TRATAMENTO A PACIENTES
COM ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC I do Curso de Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Msc. Andrezza Amanda Silva Lins.

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S586a Silva, Antônio Carlos Gabriel da
A atenção farmacêutica frente aos fármacos inibidores da colinesterase
no tratamento a pacientes com Alzheimer / Antônio Carlos Gabriel da
Silva, Cristiane Alvaro de Moraes Vasconcelos, Luana Maria Barros de Sá.
Recife: O Autor, 2022.

39 p.

Orientador(a): Me. Andrezza Amanda Silva Lins.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Anticolinesterasicos. 2. Demência. 3. Doença neurodegenerativa. 4.
Profissional farmacêutico. 5. Proteinopatia. I. Vasconcelos, Cristiane
Alvaro de Moraes. II. Sá, Luana Maria Barros de. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 615

*Dedicamos este trabalho aos
nossos amigos de curso/profissão,
que assim como nós encerram uma
difícil etapa da vida acadêmica.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que nos permitiu ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo desses anos de estudo, nos dando saúde e determinação para não desanimar.

Aos nossos pais, esposa, namorado, amigos e familiares por todo apoio e pela ajuda, nos incentivando nos momentos difíceis, demonstrando toda sua compreensão ao longo do tempo em que nos dedicamos a este trabalho.

Aos professores Andrezza Lins e Luiz Maia pela excelente orientação e dedicação, pelas correções e ensinamentos e por todos os conselhos que guiaram a confecção deste trabalho.

Aos nossos colegas de aula e de profissão, com quem vivemos os últimos cinco anos, compartilhando companheirismo e aprendizados que nos permitiram crescer como pessoa e como alunos.

A todos os nossos professores durante o período da graduação, que passaram seu conhecimento e experiências para nós, nos formando profissionais adequados.

E a todos os que participaram de forma direta ou indireta do nosso desenvolvimento acadêmico e profissional.

*“O alzheimer é a doença da paciência e
do amor.”*

(Pretinha)

RESUMO

A doença de Alzheimer é descrita como uma patologia neurodegenerativa que causa alterações na fisiologia cerebral afetando principalmente a memória. Afeta idosos acima de 65 anos, causando transtornos funcionais associados a aglutinação de proteínas beta-amilóide. Pesquisas apontam um aumento triplicado nos casos desse tipo de demência nos próximos 30 anos. O tratamento farmacológico de primeira escolha são os fármacos inibidores da colinesterase: donepezila, rivastigmina e galantamina, para tratar as fases iniciais da patologia. Frente a isso o presente estudo teve como objetivo descrever a atuação dos medicamentos inibidores da colinesterase no tratamento da doença de Alzheimer. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, sendo reunidos artigos de língua portuguesa e inglesa entre os anos de 2008 a 2022. Foram encontrados 47 artigos, onde todos se enquadravam no espaço temporal de publicação. Entendeu-se que o farmacêutico tem um papel fundamental na atenção farmacêutica na saúde do idoso, onde vai orientar as práticas e intervenções farmacológicas relacionadas aos anticolinérgicos. Diante do exposto estes fármacos focam principalmente no objetivo de atrasar a progressão da doença, o profissional farmacêutico deve promover o uso racional dos medicamentos, direcionando os cuidadores, assegurando a eficácia do fármaco e a melhor qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Anticolinérgicos; Demência; Doença Neurodegenerativa; Profissional Farmacêutico; Proteinopatia.

¹ Professora da UNIBRA. Mestre em Biotecnologia Industrial pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. E-mail para contato: andrezalins@gmail.com

ABSTRACT

Alzheimer's disease is described as a neurodegenerative pathology that causes changes in brain physiology affecting mainly memory. It affects elderly people over 65, causing functional disorders associated with the agglutination of beta-amyloid proteins. Research shows a threefold increase in cases of this type of dementia in the next 30 years. The pharmacological treatment of first choice are cholinesterase inhibitors: donepezil, rivastigmine, and galantamine, to treat the initial phases of the pathology. In view of this, the present study aimed to describe the role of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. This is an integrative literature review, gathering articles in Portuguese and English from 2008 to 2022. Forty-seven articles were found, all of which fell within the time frame of publication. It was understood that the pharmacist has a fundamental role in pharmaceutical care in the health of the elderly, where he/she will guide the practices and pharmacological interventions related to anticholinesterasics. Given the above, these drugs focus mainly on the goal of delaying the progression of the disease, the pharmaceutical professional should promote the rational use of medicines, directing caregivers, ensuring the effectiveness of the drug and the best quality of life of the patient.

Keywords: Anticholinesterasics; Dementia; Neurodegenerative Disease; Pharmaceutical Professional; Proteinopathy.

¹ Professor at UNIBRA. Master in Industrial Biotechnology from Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. E-mail for contact: andrezalins@gmail.com

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fisiopatologia da doença de alzheimer.....	17
Figura 2 – Atrofia do Hipocampo.....	18
Figura 3 – Imagem do cérebro de uma pessoa normal e de um paciente com alzheimer.....	21
Figura 4 – Transmissão e controle nervoso nas sinapses.....	22
Figura 5 – Estrutura química da donepezila.....	23
Figura 6 – Neurotransmissão de uma sinapse colinérgica, a acetilcolina é decomposta em colina e ácido acético pela acetilcolinesterase (AChE). A donepezila inibe a ação da AChE, aumentando a quantidade de acetilcolina disponível na fenda sináptica..	23
Figura 7 – Estrutura química da rivastigmina.....	24
Figura 8 – Ação da Rivastigmina inibindo a acetilcolinesterase, aumentando a concentração de Ach na fenda sináptica.....	24
Figura 9 – Estrutura química dos fármacos inibidores da colinesterase.....	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios para Diagnósticos da Doença de Alzheimer.....	19
Quadro 2 - Caracterização dos artigos em análise.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Interações medicamentosas dos inibidores da colinesterase.....	28
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ach – Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

ADI – Alzheimer's Disease Internacional

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BDTD – Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações

β - Beta

DA – Doença de Alzheimer

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MMSE – Mini-Mental State Examination

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretriz Terapêutica

PRM – Problemas Relacionados a Medicamentos

SciELO – Science Eletrinic Library Online

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1 <i>O Alzheimer e a Demência.....</i>	16
3.2 <i>Causas, Alterações Funcionais e Diagnóstico.....</i>	18
3.3 <i>Inibidores da Colinesterase.....</i>	21
3.3.1 <i>Tacrina e Donepezila.....</i>	22
3.3.2 <i>Rivastigmina.....</i>	24
3.3.3 <i>Galantamina.....</i>	25
3.3.4 <i>Memantina.....</i>	26
3.4 <i>Atenção Farmacêutica.....</i>	27
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

A origem da doença de alzheimer (DA) se dá por volta do início de 1906, quando o alemão Alois Alzheimer, médico neurologista, apresentou durante um congresso um quadro de uma doença neurológica provocada pela demência. A paciente, uma mulher de meia idade, apresentava sinais de alterações no comportamento e nos afazeres do dia a dia (LOPES, 2020). Na época, foram consideradas alterações na fisiologia cerebral e definiu-se a causa da morte como doença mental (MARTINS; SILVA; OLIVEIRA, 2019).

A doença de alzheimer é descrita como uma patologia neurodegenerativa – deficiência dos neurônios – que afeta principalmente a memória e se agrava com o passar da idade, onde idosos acima de 65 anos são os mais acometidos atualmente (REN et al., 2022). É precedida por transtornos funcionais e comportamentais e está associada a aglomeração de peptídeos beta-amiloides (SILVA; SILVA; FERREIRA, 2021). Estima-se que essa enfermidade já atinge cerca de 50 milhões de indivíduos na atualidade (RODRIGUES, 2019).

Atualmente, é visto um aumento da população idosa no Brasil, só no ano de 2012 a Organização Mundial de Saúde (OMS) juntamente com a sociedade *Alzheimer's Disease Internacional* (ADI) indicaram o equivalente a 35 milhões de acometidos pelo mal de alzheimer e calcula-se que até 2050 esse valor será correspondente a mais de 100 milhões apenas no Brasil e 150 milhões no mundo (SILVA, 2016). Desde o começo dos estudos sobre o Alzheimer, sabe-se que não existe de fato uma cura, mas está relacionada a duas propriedades histopatológicas que causam danos cerebrais, a deposição das placas senis de proteínas β -amiloide e tranças neurofibrilares de proteína tau (LEITE, 2008).

O tratamento farmacológico busca retardar a progressão, os fármacos de primeira escolha são os inibidores da colinesterase de segunda geração (Donepezila, Galantamina e Rivastigmina), que demonstram eficácia satisfatória na utilização. O inibidor colinesterásico Tacrina já não é mais utilizado atualmente, por apresentar elevados efeitos colaterais (hepatotoxicidade) com sérios riscos à saúde (SANT'ANA et al., 2017). Esses anticolinesterásicos possuem características farmacológicas equivalentes, entretanto, seus mecanismos de ação e sua distribuição pelo organismo os distinguem (SILVA, 2022).

Esse recurso terapêutico medicamentoso autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é apenas sintomático, a utilização desses fármacos ajuda na melhoria das alterações cognitivas e funcionais (MARTINS; SILVA; OLIVEIRA, 2019), adiando o avanço da patologia. Essas substâncias inibidoras da colinesterase são usadas apenas nos níveis leve a moderadamente grave do mal de alzheimer (SOUZA, 2019). No entanto em alguns casos, pacientes podem ser acometidos pelos efeitos adversos que essas medicações possuem como náuseas, vômitos, perda de peso, cefaleia, tontura, ansiedade, depressão, alucinações, hipertensão (BRASIL, 2017).

O farmacêutico atua na atenção aos cuidados medicamentosos, onde serão feitas instruções ao paciente e ao cuidador, sobre o modo de utilização dos medicamentos, quanto as formas de administração, dosagens e efeitos adversos que eles podem causar, esclarecendo que o tratamento farmacológico apenas retarda provisoriamente a progressão do alzheimer. O profissional da área da farmácia é quem elucidadas todas as dúvidas restantes e repassa explicações objetivas (SANTOS et al., 2020). Diante do exposto é notório a importância de se estudar e entender melhor sobre a temática abordada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Relatar o panorama do uso dos medicamentos inibidores da colinesterase no tratamento da doença de alzheimer.

2.2 Objetivos específicos

- Compreender as características relacionadas a doença de alzheimer;
- Descrever as ações dos anticolinesterasicos na progressão leve a moderada grave da doença;
- Retratar como o profissional farmacêutico atua na atenção farmacêutica.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O Alzheimer e a Demência

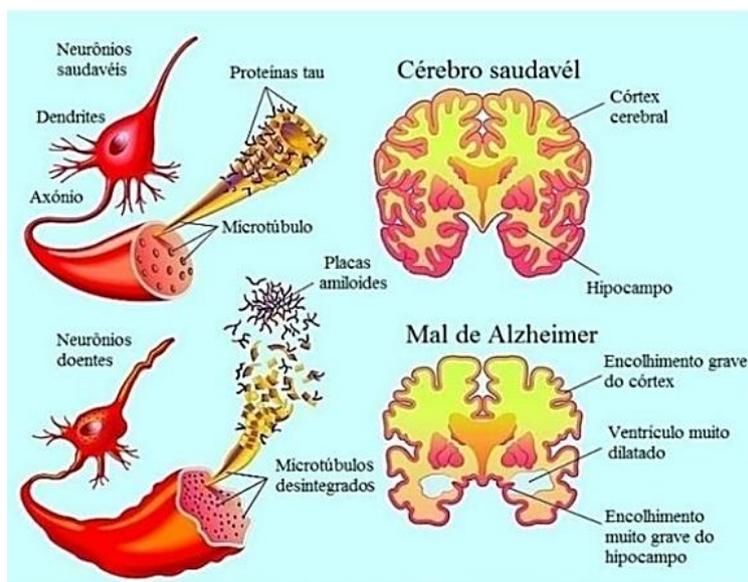
O alzheimer é classificado como sendo uma doença neurodegenerativa onde existe um surgimento de incapacidade cognitiva e neurológica, afetando condições de vida do paciente. É uma enfermidade com predomínio na faixa etária acima dos 60 anos. Nos Estados Unidos é vista como a terceira doença mais cara, ficando atrás de doenças como o Câncer, por exemplo (ALVES; ABREU, 2021). As pesquisas da OMS estimam que a quantidade de pessoas com demência triplique até 2050, de 50 para 150 milhões, a doença tem como característica predominante a perda gradual de memória (BARBOSA, 2019).

É uma doença que ataca o sistema nervoso, o Alzheimer é uma patologia irreversível que começa com uma degeneração do intelecto e do raciocínio, implicando nas atividades diárias, sendo a causa de variações comportamentais. Os indivíduos portadores dessa patologia, vão por consequência esquecendo-se de sua própria evolução, onde os acontecimentos fundamentais tornam-se experiências desconhecidas (LOPES, 2020).

Pacientes com esta alteração possuem um declínio de compreensão, orientação, concepção, expressão e aprendizagem. Com o passar do avanço da doença, o hipocampo (estrutura no cérebro responsável pela memória), lóbulo parietal e temporal que ficam situados no cérebro e possuem ligação direta, são

lesionados provocando assim a morte dos neurônios e também afeta o córtex cerebral, que encolhe com a progressão da DA, como é possível verificar na figura 1 a seguir (SILVA; SILVA; FERREIRA, 2021).

Figura 1 – Fisiopatologia da doença de alzheimer



Fonte: SOUZA, 2016.

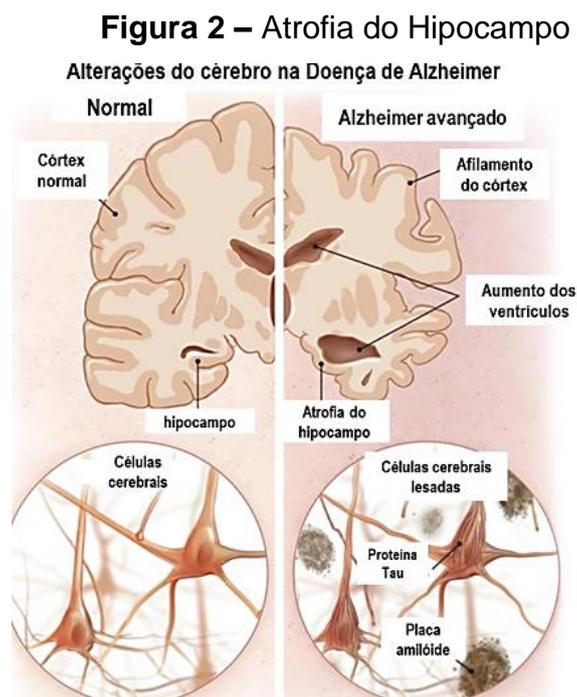
Além de consistir em um distúrbio neuropsiquiátrico, onde as placas amiloides (partes de proteínas maiores chamadas beta-amiloide, que são nocivas aos neurônios e suas sinapses, encontradas apenas em pacientes portadores da doença de alzheimer, possuem propensão para a destruição das sinapses, prejudicando a formação das memórias), não permitem o funcionamento correto dos neurônios (RODRIGUES, 2019).

A Doença de Alzheimer corresponde a cerca de 80% dos casos de demência, onde acontece um considerável declínio cognitivo que interfere no desempenho doméstico, social e ocupacional, evoluindo de forma crônica e progressiva. Os indivíduos acometidos pela demência de alzheimer criam dificuldades de atenção e concentração para realizar atividades cotidianas. Sendo um dos grandes problemas no cuidado a saúde do século 21, a DA é a causa predominante da demência (ANTES, 2021), ocasionando lesão e morte celular no decorrer da progressão, provocando danos definitivos a independência do paciente (AMARAL; FONTOURA, 2021).

3.2 Causas, Alterações Funcionais e Diagnóstico

As causas da doença de Alzheimer ainda são uma incógnita (VARELLA, 2011), no entanto, existem duas suposições que podem justificar o princípio da doença de Alzheimer, a primeira aponta o fracionamento da proteína precursora amilóide que se converte em substâncias β -amilóide ocorrendo a produção de radicais livres gerando inflamações e resultando em morte cerebral. Já a segunda suposição é quando ocorre a diminuição da atuação da colina acetiltransferase provocando deficiência cognitiva (BITENCOURT et al., 2018). Alguns fatores externos como o avanço da idade, fatores genéticos (antecedentes familiares), doenças cardiovasculares e traumas cranianos podem também ser a chave para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (ALZHEIMER'S ASSOCIATION)

As possibilidades de surgimento da doença resultam na atrofia do hipocampo, como pode ser observado na figura 2, que possui a função de transmissão da memória de curto e longo prazo, e dilatação dos ventrículos. Durante a DA o neurotransmissor acetilcolina (Ach), formado pelos precursores acetilcoenzima e colina, diminui seus níveis, ocasionando a desorientação (MARTINS; SILVA; OLIVEIRA, 2019). Acontece também uma elevação dos neurônios glutamérgicos, com disfunção do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (RAYANNE; VERAS; LEITÃO, 2021), além do excesso de proteína tau, com tranças neurofibrilares que impossibilitam o transporte de nutrientes e moléculas fundamentais (EDIN; BABICZ; SWIECH, 2022).



Fonte: LOPES, 2019.

A patologia pode ser quantificada em estágios de leve a grave, sendo a fase primária menos perceptível onde a perda da memória é vista como decorrência procedente do envelhecimento, também é notado mudanças de humor e concentração. Já no estágio moderado, zonas do córtex cerebral são acometidas (ROSADO, 2021) e vários transtornos podem ser observados como afasia (incapacidade de comunicação, transtorno de linguagem), agnosia (incapacidade de identificação e percepção) e apraxia (dificuldade de efetuar movimentos motores) (LIMA; SERVELHERE; MATOS, 2012).

O estágio terminal é onde o paciente encontra-se totalmente dependente, as funções intelectuais são drasticamente afetadas, o enfermo não é mais capaz de diferenciar pessoas, possuindo intensa alteração de personalidade (ANTES, 2021).

Considera-se que a doença de alzheimer não é consequência de apenas uma causa, mas sim de um conjunto de fatores, que se agravam com a progressão e afetam indivíduos idosos que possuem a capacidade cognitiva em diminuição. A investigação acontece por meio de exames clínicos sendo confirmado pelo *minimal state examination* (MMSE), pela escala de Demência de Blessed, pelo *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) – exames clínicos e neurológicos –, atestando que o paciente possui deficiência em áreas da cognição (Quadro 1) (BRASIL, 2017).

Quadro 1 - Critérios para Diagnóstico da Doença de Alzheimer

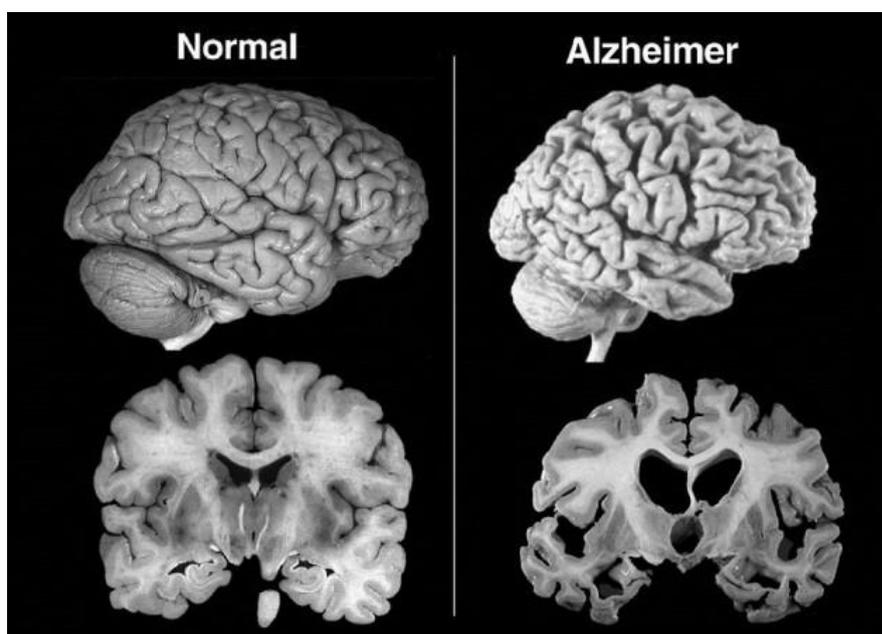
DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Presença de síndrome demencial; Déficits em 2 ou mais áreas da cognição; ➤ Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas; ➤ Início entre os 40 e 90 anos de idade; e ➤ Ausência de demências sistêmicas que podem causar a Síndrome.
ACHADOS QUE SUSTETAM DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Afasia, apraxia, e agnosia progressivas; atividades de vida diária comprometidas e alteração comportamental; ➤ História familiar; e achados inespecíficos (ou exames normais) de líquido, eletroencefalograma (EEG) e tomografia computadorizada (TC) de crânio.
ACHADOS CONSISTENTES COM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Crescimento do curso da progressão da doença; ➤ Sintomas psiquiátricos e vegetativos associados (depressão, insônia, delírio, alucinações, problemas de controle comportamental, transtorno de sono e perda de peso); ➤ Outras anormalidades neurológicas na doença avançada (aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbios da marcha); ➤ Convulsões na doença avançada; TC normal para a idade.
AS SEGUINTES CARACTERÍSTICAS REDUZEM MUITO A CHANCE DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Início súbito, apoplético; Achado neurológico focal precoce no curso da doença; ou ➤ Convulsões ou distúrbios precoces no curso da doença.
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER POSSÍVEL
<p>Pode ser feito com base na síndrome demencial quando as seguintes condições são preenchidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ausência de transtornos neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência; ou ➤ Presença de achados atípicos no início, na apresentação ou no curso clínico; ➤ Pode ser feito na presença de um segundo transtorno que possa levar a demência, mas que não seja a única causa provável de demência.

Fonte: BRASIL, 2010 (adaptado **Portaria nº 491, de 23 de setembro de 2010**).

No entanto, o parecer definitivo só pode ser realizado com a avaliação histopatológica cerebral post-mortem, onde é possível verificar a deposição das proteínas beta-amiloides e tau (MENEZES, 2022). Quando há dúvidas sobre o diagnóstico, o paciente pode ser submetido a exames de imagens (Figura 3) como tomografia computadorizada e por emissão de pósitrons, ressonância magnética, eletroencefalograma e exames laboratoriais para verificação dos níveis de vitamina B12, onde sua deficiência pode causar riscos cerebrais (ROSADO, 2021). A investigação também pode ser feita com estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) para definir se a perda de memória é causada pela doença de alzheimer ou por outras patologias neurológicas (SOUZA, 2019).

Figura 3 - Imagem do cérebro de uma pessoa normal e de um paciente com alzheimer.

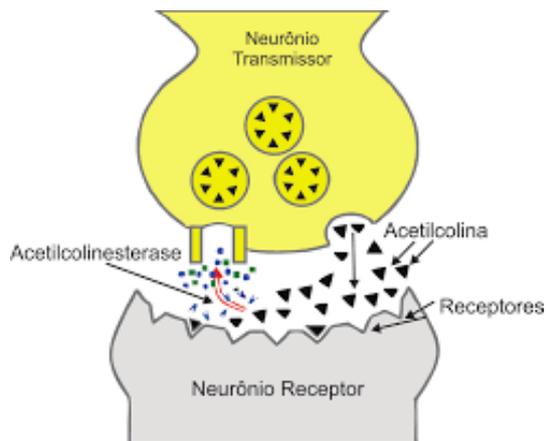


Fonte: FARIA, 2022.

3.3 Inibidores da Colinesterase

O tratamento farmacológico mais usual para retardar a progressão da doença de alzheimer é feito com o uso dos fármacos inibidores da colinesterase (AChE), são a donepezila, rivastigmina e galantamina. Esses medicamentos dificultam o processo de destruição da acetilcolina (ACh) modificando a ação colinérgica e elevando os níveis do neurotransmissor acetilcolina a induzirem os receptores muscarínicos cerebrais levando a uma melhora das capacidades cognitivas. A acetilcolina fica acondicionada em terminais nervosos do sistema nervoso periférico (Figura 4) e é encarregada pelo transporte dos impulsos elétricos das células do sistema nervoso para outras partículas nervosas e também para os músculos. Quando ocorre a despolarização dos terminais nervosos, a acetilcolina entra nas sinapses e se conecta aos receptores, pacientes com mal de alzheimer possuem uma depressão da ACh, a inibição da colinesterase contribui elevando a atuação da acetilcolina (MARTINS; SILVA; OLIVEIRA, 2019).

Figura 4 – Transmissão e controle nervoso das sinapses



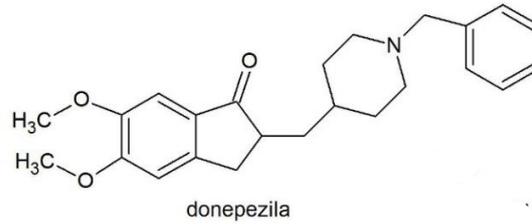
Fonte: PETRONILHO; PINTO; VILLAR, 2011.

3.3.1 Tacrina e Donepezila

A utilização dessas substâncias começou no final dos anos 90, com a introdução da tacrina, para tratar os níveis de leve a moderado do Alzheimer, no entanto, devido à presença aumentada do risco de toxicidade que foi percebida em 50% dos casos analisados, essa substância foi descontinuada devido as altas dosagens (120-160mg) e seu uso atualmente é raro por ter disponíveis no mercado outras opções mais viáveis e menos hepatóxicas. Como uma alternativa compatível, surgiu o uso da donepezila no tratamento inicial a moderado, onde este fármaco proporciona uma preservação das funções cognitivas acometidas na fase primária da doença (SILVA, 2022). É considerado uma medicação não competitiva inibidora reversível e seletiva da AChE, onde a dose máxima não deve passar de 10mg/dia e mínima de 5mg/dia (Comprimido) (CHAVES et al., 2018).

A donepezila (Figura 5) é indicada para todos os níveis da doença, é a segunda aprovada nos Estados Unidos, deve ser manejada antes que o paciente durma (ARAÚJO, 2019), mesmo tendo sido aprovada em 1996, apenas nos anos de 2005 foi noticiado sua capacidade de estender o desenvolvimento da DA, alguns efeitos adversos relatados foram os mais comuns, vômito, cansaço, dor muscular, diarreia, perda de peso e tonturas, da dose inicial até chegar na máxima é necessário que se tenha um intervalo de 4 a 6 semanas de acordo com a não melhora clínica (ERANZ). A substância pode perdurar até 70 horas (meia-vida) na circulação após administração (MIRANDA, 2015).

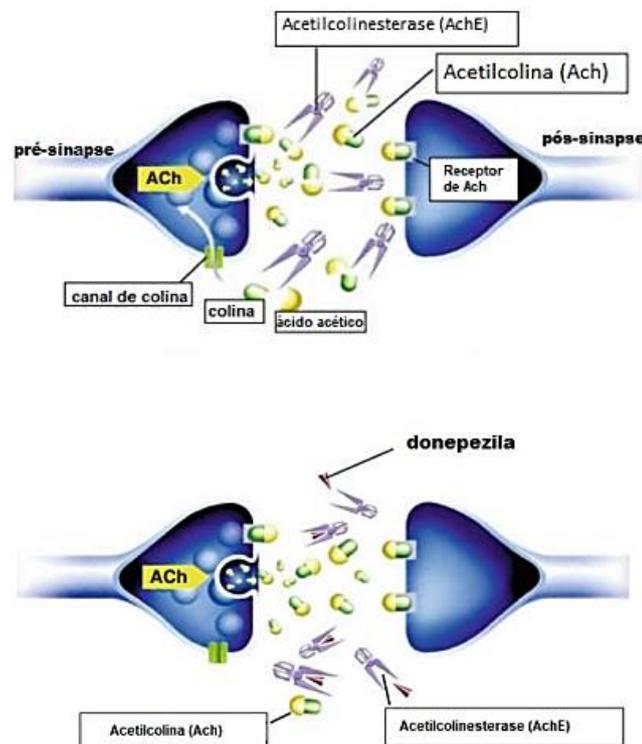
Figura 5 – Estrutura química da donepezila



Fonte: MACEDO et al, 2018.

Algumas de suas vantagens é a possibilidade de administração com alimentos, por ter uma maior capacidade de se desintegrar em lipídeos do que em água, onde o auge da concentração plasmática acontece em 3 a 4 horas com equilíbrio plasmático após 3 semanas, é excretado pela urina, sendo capaz de ser metabolizado no fígado pelo citocromo P450, o que pode acarretar em interações medicamentosas com a fluoxetina, cetoconazol e paroxetina (LEITE, 2008). Sua atuação inibe a enzima acetilcolinesterase que degrada a acetilcolina (Figura 6) (SOUZA, 2019).

Figura 6 - Neurotransmissão de uma sinapse colinérgica, a acetilcolina é decomposta em colina e ácido acético pela acetilcolinesterase (AChE). A donepezila inibe a ação da AChE, aumentando a quantidade de acetilcolina disponível na fenda sináptica.

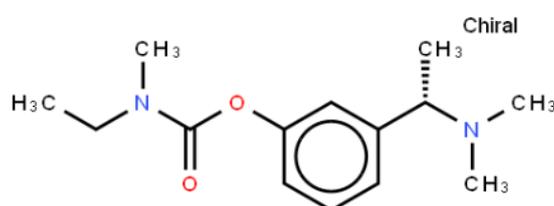


Fonte: FLORES, 2020.

3.3.2 Rivastigmina

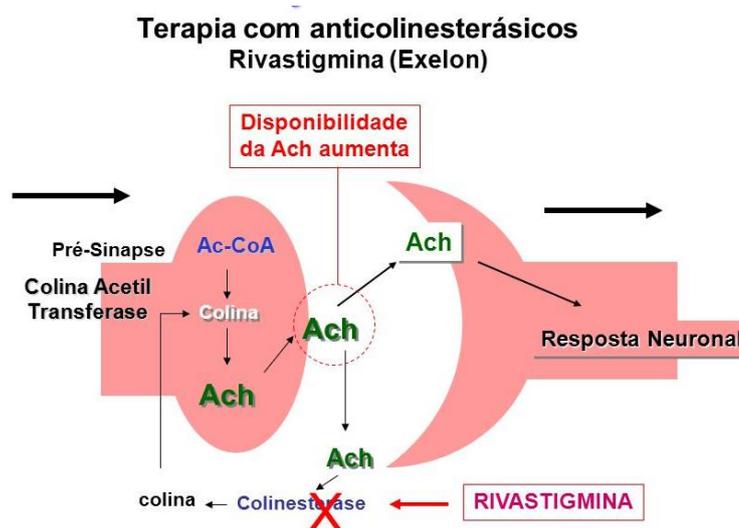
No início dos anos 2000, foi aprovado também o uso da Rivastigmina (inibidor pseudo-irreversível) (Figura 7), para o tratamento da DA, que é capaz de evitar a destruição da acetilcolina inibindo a acetilcolinesterase, agindo na elevação da ação colinérgica (Figura 8) (PATEL; GUPTA, 2022). Está presente no mercado farmacêutico tanto na forma de administração oral (comprimidos) como em adesivo transdérmico, onde manifesta diminuição dos efeitos adversos causados pela administração oral (RODRIGUES, 2019). É também utilizado nas três fases da DA (SOARES, 2018).

Figura 7 – Estrutura química da rivastigmina



Fonte: Alchemy pharm.

Figura 8 – Ação da Rivastigmina inibindo a acetilcolinesterase, aumentando a concentração de Ach na fenda sináptica.



Fonte: FARO, 2015.

A terapêutica se inicia geralmente pela via de administração oral com 1,5mg/dia ou 3mg/dia, após, pode sofrer alteração para 6mg/dia chegando a no máximo 12mg/dia conforme os níveis de tolerância, pode ser ministrado duas vezes por dia

durante as refeições. A liberação do adesivo transdérmico foi feita em meados de 2007 para facilitar aos pacientes, que são idosos, e que possuem problemas com a deglutição das cápsulas ou soluções orais, a adesão ao tratamento se inicia com 5cm² e após 4 semanas de uso deve ser elevado para 10cm² de acordo com a tolerância. Pacientes que fazem uso inicial de 6mg/dia podem fazer a troca para o adesivo de 5cm² e os que já utilizam dosagens maiores pode trocar para o adesivo de 10cm² ou 15cm², de acordo com prescrição médica (EXELON PATCH).

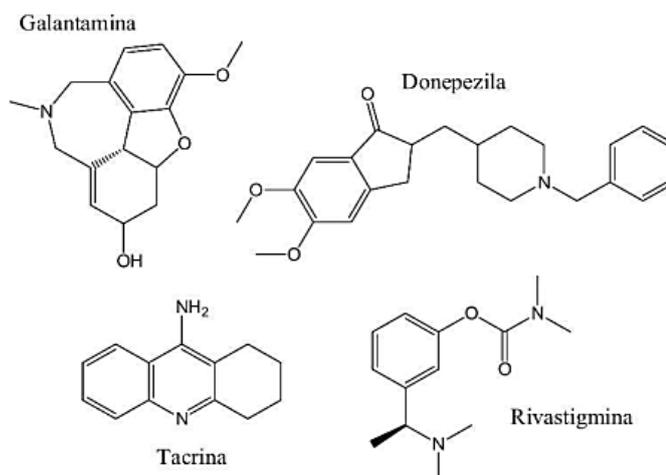
Por agir nas áreas do córtex cerebral e no hipocampo, demonstra avanço considerável em relação a memória e cognição (SEQUEIRA, 2020). O adesivo Exelon® Patch (rivastigmina) deve ser aplicado apenas uma vez por dia, a dose é liberada de forma contínua durante 24h – as concentrações do pico plasmático acontecem entre 8 e 16h após aplicação – sendo doses de 4,6mg, 9,5mg e 13,3mg (Quadro 3), sua utilização minimiza efeitos adversos gastrointestinais (vômitos e náuseas) e hepatotoxicidade, além de colaborar na melhor adesão do paciente ao tratamento (SILVA, 2021).

O adesivo transcutâneo permite exposição similar ao medicamento via oral, além de facilitar o meio de administração para pacientes com disfagia (SILVA, 2021). Em relação aos efeitos adversos causados pela rivastigmina, o adesivo pode gerar vermelhidão ou irritação em peles mais sensíveis (ROSADO, 2021), a medicação oral pode provocar perda de peso, diarreia, dor estomacal, sonolência, fraqueza muscular, infecção das vias urinárias (EXELON), não sendo preciso acerto de dose em insuficiência renal (BRASIL, 2017). Não deve ser administrado em paciente com úlceras gástricas, doença pulmonar obstrutiva ou com obstrução urinária (LEITE, 2008).

3.3.3 Galantamina

A Galantamina (Figura 9) é um anticolinesterásico reversível que possui um duplo mecanismo de ação, onde impossibilita a degradação da acetilcolina e modula os receptores nicotínicos (relacionados a recursos cognitivos e de memória), elevando o transporte colinérgico (SOUZA, 2019). Assim como a donepezila, também é metabolizado pelo citocromo P450 no fígado, sendo necessário cautela na interação medicamentosa (CHAVES, 2018).

Figura 9 – Estrutura química dos fármacos inibidores da colinesterase



Fonte: OLIVEIRA, 2020.

A galantamina consiste em um alcaloide, presente no bulbo de plantas, foi aceito como recurso terapêutico da doença de alzheimer em 2001, sua forma farmacêutica apresenta-se como cápsula de liberação prolongada onde a dosagem inicial é de 8mg/dia podendo chegar em 16mg ou 24mg/dia (FERREIRA; ESTEVES, 2020), onde só é possível passar da quantidade inicial para a máxima após 4 semanas de uso, devendo ser administrado apenas uma vez por dia junto as refeições (para evitar náuseas). No surgimento de insuficiência renal e/ou hepática a dose usual máxima deve ser de 16mg/dia (RAYANNE; VERAS; LEITÃO, 2021),

Os efeitos adversos da galantamina podem ser dores abdominais, tonturas, náuseas, cefaleia, vômitos, fadiga (SANTOS, 2020), com 7h de tempo meia vida (DALVIN, 2016). Constatou-se um atraso no surgimento de alterações comportamentais ligadas ao alzheimer como agressividade e agitação. Não é indicada para pacientes com insuficiência renal grave e podem ocorrer interações medicamentosas com fluoxetina, eritromicina, cetoconazol e paroxetina (LEITE, 2008). Também é usado uma dose de manutenção (administrada em pausas regulares para manter a concentração do fármaco na quantidade pretendida) durante um ano de 16mg/dia (BRASIL, 2017).

3.3.4 Memantina

Os inibidores da colinesterase tratam as formas leve a moderadamente grave do alzheimer, para o estágio de moderado a avançado usa-se o antagonista do receptor NMDA (único aprovado para uso humano), a droga memantina, aprovada

pela *Food and Drug Administration*, *European Medicines Agency* e pela ANVISA, que impede as ações patológicas dos níveis aumentados de glutamato, retardando a piora dos sintomas (ALVEZ; ABREU, 2021). Os inibidores estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) desde o começo dos anos 2000, mas a memantina só entrou nessa lista em 2017, pode também ser utilizada como monoterapia ou combinada a donepezila (OLIVEIRA et al., 2019).

A dose inicial recomenda da memantina é de 5mg pela manhã, podendo ser aumentado mais 5mg a cada semana, onde a dose diária máxima não pode passar de 20mg (CLORIDRATO DE MEMANTINA). Alguns efeitos adversos podem ser sonolência, aumento da pressão arterial alucinação e agitação, além de poder interagir com medicamentos como hidroclorotiazida, fenitoína, cimetidina e barbitúricos (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2022).

3.4 Atenção Farmacêutica

A atenção farmacêutica possibilita ao profissional farmacêutico uma maior interação com o paciente e/ou cuidador, são procedimentos voltados a promoção, proteção e recuperação da saúde levando as questões medicamentosas como fator principal. É onde a equipe multiprofissional realiza a elaboração, implementação e acompanhamento da terapia medicamentosa, o farmacêutico atua possibilitando a melhora das prescrições médicas, vendo possíveis interações, além de reduzir custos e estimular uma melhor adesão do doente ao tratamento, minimizando as reações adversas (SOUZA, 2016).

No contexto da doença de alzheimer, a atenção farmacêutica, além de chegar ao paciente, também deve ir até o cuidador, que abdica de grande parte da sua vida social para de fato cuidar do doente, o que por muitas vezes pode gerar quadros de ansiedade e depressão em consequência da sobrecarga física e emocional. E o cuidador com a saúde prejudicada significa que o paciente também estará comprometido, por isso, faz-se necessário o acompanhamento assistencial para ambos os casos, devendo sempre o cuidador está ciente, ser informado e preparado acerca dos sintomas de progressão da doença, evolução do tratamento e das possíveis alterações das intervenções farmacoterapêuticas (SANTOS; ZAMBERLAN; LIMBERGER, 2013).

Se faz necessário que o farmacêutico esteja sempre atento, principalmente em um balcão de farmácia, onde o medicamento não pode apenas ser entregue ao

paciente sem explicações, é preciso uma orientação direcionada sobre o produto, tendo o profissional a função de nortear, acolher, esclarecer dúvidas e alertar que o tratamento é apenas para retardar a progressão da doença, além de identificar possíveis problemas relacionados a medicamentos (PRM) (SOUZA, 2022).

A atenção farmacêutica busca obter resultados clínicos por meio da farmacoterapia racional, o paciente com Alzheimer que faz uso de algum dos fármacos inibidores da colinesterase precisa de acompanhamento contínuo por se tratar de medicações com diversas interações medicamentosas, algumas podem ser observadas na tabela 1, é indispensável a comunicação ao paciente e ao cuidador sobre as formas de administração, posologia e possíveis efeitos adversos com orientações claras, identificando a melhor adesão para o tratamento (SANTOS, 2020).

Tabela 1 – Interações medicamentosas dos inibidores da colinesterase

Medicamentos	Principais RAMS	Interações medicamentosas
Donepezil	diarreia, náusea e vômito, insônia, hipertensão arterial, equimose, anorexia, cefaleia.	Cetoconazol, Itraconazol, Eritromicina, Fluoxetina, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, álcool, Ginkgo Biloba.
Galantamina	Náusea, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal, dispepsia, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia.	Succinilcolina, Agentes Colinérgicos, Inibidores da Acetilcolinesterase, Amiodarona, Betabloqueadores, Verapamil, AINEs.
Rivastigmina	Náusea, vômito, → da secreção gástrica, → da atividade colinérgica, convulsões, exacerbação da obstrução urinária.	Inibidores da Acetilcolinesterase, Bloqueadores do Canal de Sódio, Alimentos, Betabloqueadores, Digoxina, Corticosteroides sistêmicos.

Fonte: SANTOS, 2020

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, sendo reunidos artigos de língua portuguesa e inglesa entre os anos de 2008 a 2022. As bases de dados utilizados para pesquisas foram: Google Acadêmico, *Science Eletrinic Library Online* (SciELO), Periódico Capes, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), *Science gov*.

Inicialmente foram analisados títulos e resumos de artigos com o tema proposto, utilizando os seguintes descritores, de forma combinada: “Doença de Alzheimer”, “Demência”, “Atenção Farmacêutica no Alzheimer”, “Tratamentos para o

Alzheimer”, “Inibidores da Colinesterase”. Como critério de inclusão foram utilizados artigos com abordagem sobre a atenção farmacêutica nos pacientes com doença de alzheimer como critério de exclusão artigos duplicados e os que não estavam em consonância com o tema. A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto e novembro de 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período da pesquisa para a construção desse trabalho, foram encontrados 10 para os resultados e discussão, atendendo aos critérios de inclusão adotados para realização da pesquisa. No quadro 4 a seguir, estão descritos os artigos selecionados para discussão conforme, autor(es), ano de publicação, título, objetivo, tipo de estudo e considerações, que enfatizam as informações relevantes.

Quadro 2 – Caracterização dos artigos em análise.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	CONSIDERAÇÕES
Fiorentin (2011)	Análise do processo de atenção farmacêutica na estratégia Saúde da família: uma revisão bibliográfica	Analisar os aspectos relativos à atenção farmacêutica na Estratégia Saúde da Família	Revisão bibliográfica	Pacientes com doenças crônicas, que foram acompanhados por equipe de profissionais, incluindo o farmacêutico, e concluem que houve contribuição para a resolução de problemas relacionados a medicamentos e para o sucesso da terapia
Santos; Zamberlan ;	Atenção farmacêutica ao cuidador de paciente com	Conhecer os aspectos de saúde	Descritivo, exploratório e observacional	O estudo buscou registrar a importância da atenção farmacêutica ao

Limberger (2013)	doença de alzheimer	relacionados ao consumo de medicamentos e autocuidado em cuidadores de pacientes com DA, promovendo a atenção farmacêutica por meio de intervenções farmacoterapêuticas		cuidador de paciente acometido da DA, por se tratar de um processo que envolve a sobrecarga e o impacto que a tarefa de cuidar provoca na vida do cuidador.
Souza (2016)	Alzheimer: características da doença e a importância da assistência farmacêutica aos pacientes	Abordar a doença de Alzheimer, descrever as características da doença, sua evolução clínica, meios de diagnóstico, formas de tratamento e a importância da atuação do farmacêutico na assistência à saúde	Revisão de literatura, exploratório e descritivo	O farmacêutico tem uma importante função nesse processo, o aconselhamento ao paciente e do cuidador com o uso correto da medicação, a manutenção da autoestima, incentivar a prática de atividades físicas, estimular exercícios de memória
Pinto et al (2017)	Tratamento farmacológico da doença de alzheimer em Idosos	Revisar o tratamento farmacológico atual e os futuros fármacos em investigação para tratamento da DA em idosos	Revisão de literatura	Embora estes tratamentos sejam extremamente valiosos no tratamento dos sintomas, há uma necessidade urgente de desenvolver melhores tratamentos mais

				eficazes destinadas a modificar o processo da doença.
Martins; Silva; Oliveira, (2019)	Mecanismo de ação dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de alzheimer	Descrever a D.A. caracterizando suas possíveis causas, diagnóstico e tratamento farmacológico	Revisão de literatura, descritivo	Os tratamentos atuais da D.A. são bastante precários, estes fármacos são paliativos e não alteram o curso da doença a longo prazo.
Ferreira; Esteves (2020)	Doença de alzheimer: os desafios do cuidado	Entender o desenvolvimento da Doença de Alzheimer e esclarecer sua sintomatologia, diagnóstico e tratamento; compreender o tratamento farmacológico com inibidores da AChE na DA	Revisão integrativa	Os inibidores da AChE não são capazes de parar completamente a progressão da DA e vários fármacos de alvo único que chegaram a ensaios clínicos não foram capazes de tratar efetivamente a DA. Sendo visível também a falta de fármacos para casos graves.
Palma (2020)	Doença de Alzheimer: Contexto Atual e o Papel do Farmacêutico	Fornecer uma visão global da Doença de Alzheimer, expondo o conhecimento atual e os principais desafios inerentes à patologia	Revisão Bibliográfica	Desenvolver novas estratégias terapêuticas capazes de eficazmente prevenir e/ou travar a neuro degeneração que ocorre na DA. Sendo crucial obter um conhecimento mais profundo acerca da etiologia e patogênese

				desta doença neurodegenerativa.
Santos et al (2020)	Atenção farmacêutica em pacientes com doença de alzheimer	Apresentar um modelo de acompanhamento farmacêutico voltado a pacientes com Doença de Alzheimer	Revisão bibliográfica	As intervenções realizadas na farmacoterapia visam a adesão ao tratamento e melhora na qualidade de vida do paciente com DA, disponibilizando orientações quanto a forma e horário adequados para administrar as doses.
Rayanne; Veras; Leitão (2021)	Atenção farmacêutica na doença de alzheimer	Salientar a importância da atenção farmacêutica tanto na farmacoterapia quanto fora da mesma	Revisão integrativa, descritiva com abordagem qualitativa e quantitativa	Observou-se que a orientação farmacêutica, proporciona melhoria da farmacoterapia, tendo em vista que o fármaco é um instrumento primordial de recuperação e manutenção da saúde dos portadores com DA.
Souza (2022)	Atenção farmacêutica ao idoso com alzheimer	Evidenciar o papel da atenção farmacêutica como uma atividade com alto potencial de identificação, prevenção e resolução de Problemas	Revisão de literatura	Este trabalho evidencia a resolutividade da prática da atenção farmacêutica na melhora do quadro dos pacientes e uso seguro e racional de medicamentos. As intervenções

		Relacionados a Medicamentos		farmacêuticas são capazes de otimizar os resultados da farmacoterapia.
--	--	-----------------------------	--	--

Fiorentin (2011) em seu estudo, buscou avaliar a prática da atenção farmacêutica para o melhoramento da qualidade de vida dos pacientes, onde esse profissional é a peça chave da orientação medicamentosa levando o paciente a boa adesão da prescrição médica, salientando a relevância do acompanhamento farmacoterapêutico. Estimou que nos Estados Unidos, as reações adversas atingem o quarto lugar em casos de mortes, apontado o desempenho do farmacêutico na identificação dos PRM, além de ressaltar o exercício multidisciplinar que possibilita auxílio para os cuidadores e familiares prevendo a melhora da condição de saúde do paciente.

Rayanne e colaboradores (2021) discorrem sobre o alzheimer como uma doença social que gera uma dependência do paciente a outros indivíduos, exigindo do cuidador uma reestruturação de hábitos pessoais, ressaltando um suporte destinado também ao cuidador. Enfatiza novamente como a orientação farmacêutica possibilita a melhor adesão ao tratamento e proporciona melhorias da farmacoterapia. Assim como Santos, Zamberlan e Limberger (2013) reforçam que os cuidadores precisam de assistência juntamente com o paciente, pois podem apresentar desgaste físico e mental, além de possuírem predisposição a problemas psicológicos e psiquiátricos. Também evidenciam como a atenção farmacêutica colabora com benefícios a ambas as partes, em razão do acompanhamento farmacoterapêutico já que as medicações são recursos de recuperação e manutenção da saúde.

Semelhantemente Santos e colaboradores (2020) enfatizam como a atenção farmacêutica é um caminho importante para melhoria do paciente, onde o profissional além de orientar as práticas e intervenções farmacológicas com relação aos inibidores da colinesterase, devido as dosagens, formas de administração e efeitos interações e aconselhe paciente, cuidadores e a equipe multidisciplinar, gerando segurança.

Souza (2022) descreve a doença de alzheimer como uma proteinopatia sendo definido como o acúmulo de proteínas no cérebro. Reforça também uma doença sem cura onde os medicamentos utilizados vão apenas adiar a progressão para fases mais graves. A donepezila, rivastigmina e galantamina são os medicamentos mais

utilizados com estratégia farmacológica de associação com a memantina, aconselhado pelo Protocolos Clínicos e Diretriz Terapêutica (PCDT) aprovados pelo Ministério da Saúde. Revalida como o profissional farmacêutico atua identificando possíveis PRM e realizando intervenções necessárias.

Esses fármacos são inibidores seletivos reversíveis de segunda geração bem aceitos pelos pacientes, a donepezila foi elaborada para solucionar os prejuízos causados pelo uso anterior da Tacrina e seletivo para acetilcolinesterase, a rivastigmina também é seletiva e sensível inibindo a enzima AChE, a galantamina é um fármaco derivado de plantas, sendo um inibidor competitivo, reversível e específico para a enzima acetilcolinesterase, essa classe de fármacos é utilizada apenas para casos leve a moderadamente graves. Uma nova classe de medicamentos foi liberada para o uso moderado a grave, antagonistas do receptor NMDA (memantina) (PINTO et al., 2017). Para Martins e colaboradores (2019) o tratamento atual é insuficiente, principalmente na fase avançada da doença, sendo fundamental novos desenvolvimentos farmacêuticos.

Souza (2016) defende que um diagnóstico precoce auxilia no tratamento, mesmo cada indivíduo possuindo uma resposta diferente ao procedimento. De maneira geral, é percebido um melhoramento a partir do terceiro mês de uso sendo fundamental a não interrupção do tratamento, mesmo em casos de internação, pois pode ocasionar piora progressiva de comportamento e cognição.

Ferreira e Esteves (2020) revalidam que os medicamentos inibidores da colinesterase não são eficientes para impedir a progressão, além de provocarem efeitos adversos que podem levar a descontinuação, fazendo-se preciso o desenvolvimento e fabricação de novos fármacos com diferentes mecanismos de ação que englobem toda a doença.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de tudo que foi exposto durante a construção deste trabalho, é notável que muitos indivíduos serão acometidos pela doença de Alzheimer nos próximos anos, caracterizada por uma disfunção neurológica que implica no aprendizado e na memória causada pela perda gradual das funções cognitivas, afetivas e de comportamento, os pacientes ocasionados por essa patologia necessitam de maior atenção dos cuidadores e da equipe multidisciplinar. Os fármacos mais estudados e com eficácia comprovada usados nas fases iniciais são os inibidores da colinesterase: Donepezila, Rivastigmina e Galantamina, que são amplamente prescritos e utilizados. A memantina (antagonista do receptor NMDA) é utilizada na fase grave da patologia.

É importante ressaltar que estes fármacos focam principalmente no objetivo de atrasar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida do indivíduo acometido, no entanto não exercem ação curativa, além de ser necessário novos medicamentos para o tratamento. Sendo assim, o profissional farmacêutico é de fundamental importância, devendo orientar e direcionar os cuidadores, promovendo o uso correto e racional dos medicamentos, pois o paciente depende muito desses cuidados visando proporcionar o bem-estar e assegurar a eficácia do fármaco. O farmacêutico clínico é um profissional capaz de contribuir significativamente na melhoria da qualidade do paciente com Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALCHEMY PHARM. **Rivastigmina.** Disponível em < <https://www.alchemypharm.com/pharm/123441-03-2.html>>. Acesso em 04/09/2022.

ALVES, G. G; ABREU, T. P. **Estresse oxidativo e sua influência na patogênese da doença de alzheimer.** Nova Iguaçu, Rio de Janeiro: Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação ISSN - 2675 – 3375. São Paulo, v.7.n.9. 2021.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer e Demência no Brasil.** Escritório nacional da Alzheimer's Association, 225 N. Michigan Ave., Fl. 17, Chicago, IL 60601. Disponível em < <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp> >. Acesso em 15/09/2022

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **Drugs treatments.** Alzheimer's Disease International 57^a Great Suffolk Street London, SE1 0BB, UK. Disponível em: < <https://www.alzint.org/about/caring-for-someone-with-dementia/drug-treatments/> >. Acesso em 22/09/2022.

AMARAL, I. W; FONTOURA, M. X. **A biologia do alzheimer.** Bagé, Rio Grande do Sul: Centro Universitário da Região Campanha, Anais Congrega MIC Júnior-ISBN 978-65-86471-05-2, v.15, p.11, 2021.

ANTES, G. S. **O projeto “revivendo memórias” como alternativa de tratamento para a doença de alzheimer.** Rio Grande do Sul: Universidade Federal de Santa Maria, 2021.

ARAÚJO, T. P. **Doença de alzheimer mecanismos moleculares e tratamento farmacológico: uma revisão.** Cuité, Paraíba: Universidade Federal de Campina Grande - Centro de Educação e Saúde, 2019.

BARBOSA, L. C. **Inibidores de bace-1 para tratamento da doença de alzheimer: revisão de literatura.** Rio de Janeiro: Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, 2019.

BITENCOURT, E. M et al. **Doença de alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina.** Criciúma, Santa Catarina: Revista Inova Saúde ISSN 2317-2460, vol. 8, n. 2, jul. 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretária de atenção à saúde. **Portaria nº 491, de 23 de setembro de 2010.** Diário Oficial da União; Poder executivo, Brasília, DF, 24 set. 2010, Seção 1, p. 670-673.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretária de atenção à saúde. **Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017.** Diário oficial da união; Poder executivo, Brasília, DF, 08/12/2017, Edição: 235, Seção: 1, Página: 201.

CHAVES, J. C. et al. **Tratamento farmacológico e assistência psicológica na doença de alzheimer.** São Lourenço, Minas Gerais: Revista Saúde em Foco – Edição no 10 – Ano: 2018.

CLORIDRATO DE MEMANTINA: Comprimido, Bula. Responsável técnico Michele Medeiros Rocha. Lundbeck Brasil Ltda. Rua Maxwell, 116 Rio de Janeiro — RJ: Rottendorf Pharma GmbH. Bula de remédio.

DALTIN, J. B. **Uso de Medicamentos em Pacientes Idosos Portadores de Doença de Alzheimer**. Botucatu, São Paulo: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2017.

EDIN, N. G. B; BABICZ, C; SWIECH, J. N. D. **A ação do sistema imunológico no alzheimer: uma revisão**. Maringá, Curitiba: Visão Acadêmica - ISSN 1518-8361, v.23, n.1, 2022.

ERANZ: Comprimido. Responsável técnico Liliana R. S. Bersan. Pocé-sur-Cisse, Amboise – França: Fareva Amboise. Bula de remédio.

EXELON: Comprimido/solução oral/adesivo. Responsável técnico Flávia Regina Pegorer. Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP: Novartis Biociências S.A. Bula de remédio.

EXELON PATCH: Adesivo, Bula. Responsável técnico Gladys Tiemi Morishita Silva. Andernach, Alemanha: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG/Novartis AG. Bula de remédio.

FARIA, L. **Cérebros resistentes ao mal de alzheimer?** Meu cérebro. Disponível < <https://meucerebro.com/cerebros-resistentes-ao-mal-de-alzheimer/> >. Acesso em 19/09/2022.

FARO, J. B. **Síndrome de Parkinson e Doença de Alzheimer**. Disponível em < <https://slideplayer.com.br/slide/5650537/> >. Acesso em 01/10/2022.

FERREIRA, J. V. G. S; ESTEVES, A. P. V. S. **Doença de alzheimer: os desafios do cuidado**. Rio de Janeiro: Revista de medicina de família e saúde mental v. 2, n. 1, pp. 70-78 | issn 2674-7219, 2020.

FIORENTIN, J. **Análise do processo de atenção farmacêutica na estratégia saúde da família: uma revisão bibliográfica**. Constatina, Rio Grande do Sul: Universidade Federal de Santa Maria, 2011.

FLORES, M. A. U. **Panax ginseng c.a. mey. (araliaceae) no tratamento da doença de alzheimer. Potencial terapêutico e aspectos gerais**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2020.

LEITE, J. C. R. O. M. **A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer**. Porto, Portugal: Universidade Fernando Pessoa, 2008.

LIMA, N. M. F. V; SERVELHERE, K. R; MATOS, A. R. **O perfil das apraxias na doença de alzheimer**. São Paulo: Ensaios e Ciência – Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, v. 16, nº 1, 2012.

LOPES, J. **Alzheimer: exercício para estimular o cérebro / organização de Jaqueline Lopes**. Bauru, São Paulo: Astral Cultural, p.144, ISBN 978-65-5566-047-0, 2020.

LOPES, V. **Doença de Alzheimer: o que é, causas, sintomas, diagnóstico e tratamento**. VanFisio. Disponível em < <https://vanfisio.com.br/blog/doenca-de-alzheimer-o-que-e-causas-sintomas-diagnostico-e-tratamento/> >. Acesso em 27/09/2022

MACEDO, J. B. et al. **Fármacos inovadores em saúde mental: uma avaliação das duas últimas décadas**. Ponta Grossa, Paraná: Rev Med (São Paulo);97(4):385-95, 2018.

MARTINS, D. S; SILVA, C. P; OLIVEIRA, G. B. B. **Mecanismo de ação dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de alzheimer**. Minas Gerais: Anais do 1º Simpósio de TCC, das faculdades FINOM e Tecsona.; 192-204, 2019.

MENEZES, M. Y. S. **Cuidado farmacêutico em pacientes com alzheimer**. Paripiranga, Bahia: Centro Universitário Ages, 2022.

MIRANDA, L. F. J. R. **Fatores preditivos de resposta aos inibidores da colinesterase, dosagem da concentração plasmática de donepezila e avaliação farmacogenética em pacientes com doença de alzheimer e demência mista: estudo naturalístico**. Belo Horizonte, Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.

OLIVEIRA, I. A. G. et al. **Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave**. Rio de Janeiro: Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2019.

OLIVEIRA, V. M. M. **Modelo preditivo qsar para avaliação da atividade de inibidores de acetilcolinesterase**. Dourados, Mato Grosso do Sul: Universidade Federal da Grande Dourados – Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, 2020.

PALMA, A. R. G. **Doença de alzheimer: contexto atual e o papel do farmacêutico**. Coimbra, Portugal: Universidade de Coimbra, 2020.

PATEL, P. H; GUPTA, V. **Rivastigmine**. National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information, StatPearls [Internet], 2022. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557438/> >. Acesso em 30/09/2022.

PETRONILHO, E. C; PINTO, A. C; VILLAR, J. D. F. **Acetilcolinesterase: alzheimer e guerra química**. Rio de Janeiro: Revista Militar de Ciência e Tecnologia, ISSN 2316-4522, 2011.

PINTO, A. V. et al. **Tratamento farmacológico da doença de alzheimer em idosos**. Campina Grande, Paraíba: Congresso Internacional Envelhecimento Humano, 2017.

RAYANNE, P; VERAS, L; LEITÃO, J. M. S. R. **Atenção farmacêutica na doença de alzheimer**. Teresina, Piauí: Centro Universitário de Santo Agostinho. Research, Society and Development, v. 10, n. 13, e385101321247, 2021.

REN, R. et al. **The China Alzheimer Report 2022**. Gen Psychiatr. 11;35(1):e100751. doi: 10.1136/gpsych-2022-100751. PMID: 35372787; PMCID: PMC8919463, 2022.

RODRIGUES, M. B. A. S. **Doença de alzheimer: fisiopatologia e genética**. Lisboa, Portugal: Escola de Ciências e Tecnologia da Saúde, 2019.

ROSADO, R. M. **Avanços terapêuticos na doença de alzheimer**. Lisboa, Portugal: Universidade de Lisboa – Faculdade de Farmácia, 2021.

SANT'ANA, N. J. et al. **Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer**. São Paulo: Universidade de Santo Amaro, Rev Soc Bras Clin Med;16(2):127-31, 2017.

SANTOS, G. A. A. et al. **Atenção farmacêutica em pacientes com doença de alzheimer**. Paraná: Editora Atena, 2020.

SANTOS, G. O; ZAMBERLAN, C; LIMBERGER, J. B. **Atenção farmacêutica ao cuidador de paciente com doença de alzheimer**. Santa Maria, Rio Grande do Sul: Centro Universitário Franciscano, 2013.

SEQUEIRA, J. A. **Tratamento da doença de alzheimer: na atualidade e no futuro**. Porto, Portugal: Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde, 2020.

SILVA, C. R. **Medicamentos transdérmicos registrados no brasil para tratamento de doenças neurodegenerativas**. Ouro Preto, Minas Gerais: Universidade Federal de Ouro Preto – Escola de Farmácia, 2021.

SILVA, E. A; SILVA, E. C; FERREIRA, L. S. **Cuidados de enfermagem em idosos diagnosticados com a doença de Alzheimer**. Goiás: Revista Brasileira Interdisciplinar Saúde - ReBIS.; 3(3):53-9, 2021.

SILVA, L. R. **Avaliação do custo efetividade do tratamento da Doença de Alzheimer leve e moderada no Brasil**. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Centro Biomédico – Instituto de Medicina Social, 2016.

SILVA, P. C. **Medicamentos contendo cloridrato de donepezila para tratamento da doença de alzheimer**. Ouro Preto, Minas Gerais: Universidade Federal de Ouro Preto – Escola de Farmácia, 2022.

SOARES, A. J. **Síntese de inibidores de colinesterases derivados do núcleo estrutural imidazol**. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Instituto de Química, 2018.

SOUZA, E. **Alzheimer: diagnóstico e tratamento**. Ariquemes, Rondônia: Faculdade de Educação e Meio Ambiente, 2019.

SOUZA, F. R. **Alzheimer: características da doença e a importância da assistência farmacêutica aos pacientes.** Ariquemes, Rondônia: Faculdade de Educação e Meio Ambiente, 2016.

SOUZA, S. A. **Atenção Farmacêutica ao idoso com alzheimer.** Barreiras, Bahia: Faculdade Regional do Brasil, 2022.

VARELLA, D. **Doença de Alzheimer.** Biblioteca Virtual em Saúde – Ministério da Saúde, 2011.